FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

ANNÉE 1963

N° 3

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

MICHEL AUCHAPT

Né le 11 Août 1931, à CHABRIS (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE :

Contribution à l'Étude da la Résistance croisée entre Kanamycine, Streptomycine, Viomycine.

Président de Thèse :

Professeur R. ARNAUD

Imp. A. COLLINET
38, Rue Champoiseau
TOURS — 1963

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

Année 1963 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

par

Michel AUCHAPT

Né le 11 Août 1931, à CHABRIS (Indre)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

T I T R E

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA RESISTANCE CROISEE ENTRE KANAMYCINE, STREPTOMYCINE, VIOMYCINE.

-:-:-:-:-:-:-

Président de Thèse :

Professeur ARNAUD R.

-:-:-:-:-:-:-

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549621_0024

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

DOYEN : Professeur E. ARON

Secrétaire : Monsieur J. GANNIER

PROFESSEURS HONORAIRES

GAUDEAU - HUC - LETELLIER - MOYRAND - PAULIN - DENOYELLE - MERCIER -

PROFESSEURS TITULAIRES

ARDOUIN	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
ARNAUD	Bactériologie
ARON	Clinique Médicale
BARRE	Chimie Pharmacie
BONNIN	Histologie
BOULARD	Hygiène & Hydrologie
DESBUQUOIS	Clinique Médicale Infantile
DURAND	Matière Médicale
FROMENTY	Clinique Neuro-Psychiatrique
GARESTIER	Botanique
GAUTIER	Thérapeutique
GOUAZE	Anatomie
HUSSENSTEIN	Clinique Chirurgicale Orthopédique
LARMANDE	Ophtalmologie

LIEFFRING	Médecine Opératoire
RICHARD	Clinique Obstétricale et Gynécologique
ROUZAUD	Pathologie Médicale
VACHER	Médecine Légale et Sociale
VANDOOREN	Pathologie Chirurgicale
VIALARD-GOUDOU	Pharmacie Galénique
VIALLE	Clinique Chirurgicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

COMBE	Pédiatrie
RAYNAUD	Médecine Générale

PROFESSEUR SANS CHAIRE

VARGUES	Bactériologie

PROFESSEURS AGREGES & MAITRES DE CONFERENCES

BAR	Médecine Légale
BERTRAND	Médecine Générale
BRIZON	Urologie
Melle BROCHIER	Médecine Légale
CASTAING	Orthopédie
COMBESCOT	Zoologie
CROUZAT-REYNES	Physique Pharmacie
FABIANI	Toxicologie
Mme FOUSSARD	Pharmacodynamie
GLORION	Chirurgie Générale

GRECO	Chirurgie
GRENIER	Maladies Infectieuses
GUERIN	Physique Médicale
HARICHAUX	Physiologie
JOBARD	Anatomie Pathologique
Melle HALOT	Chimie Minérale
LEROUX	Hématologie
NEEL	Pathologie Expérimentale
MAILLET	Histologie
PICARD	Biochimie
SCHMITT	Pharmacologie
SIZARET	Neuro-Psychiatrie
SOUTOUL	Anatomie
TABARY	Hygiène
THOUVENOT	Physiologie

CHEFS DE TRAVAUX

DEMARET	Histoire Naturelle
DENIS	Chimie Pharmacie
LUTIER	Médecine Légale
MICHON	Pharmacie 4e année
THARANNE	Histologie

ASSISTANTS

BENATRE	Anatomie Pathologique
Melle BLANCHECOTTE	Pharmacie Galénique
Melle BLUSSON	Toxicologie
BRETAUDEAU	Pharmacodynamie
Melle BUDAN DE RUSSE	Biochimie

CHENIEUX	Histoire Naturelle
Melle DOMENECH	
Mme FOURNERET	Matière Médicale
Mme LACORD-BONNEAU	Biochimie
Melle LEBETON DE VOYER	Biochimie
Melle MORAND	Bactériologie
Mme MORELLE	Chimie Pharmacie
Melle PORTES	Physique Pharmacie
Mme REINOVARD	Zoologie
RIBEAU	Botanique
VALLET	Médecine Légale

ASSISTANTS NOUVEAU REGIME

ACEZAT	Physiologie
GARDAIS	Biochimie
SAFT	Physiologie

MONITEURS

BREE	Clinique Médicale Infantile
Melle CLARA	Histologie
Mme GRANGERONTE	Histologie
Mme GROUSSIN	Physique
Mme LERNO	Bactériologie
Mme PELLETIER	Anatomie Pathologique
Melle PROVANSAL	Biochimie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

BASTARAUD	Chirurgie Orthopédique
CARRAT	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROUSSIN	Médecine
JEZEGABEL.....	Clinique Ophtalmologique
PLISSON.....	Chirurgie
Melle.ROSSIGNOL.....	Pédiatrie
THUREAU.....	Electro-radiologie
TAILLARD.....	Anatomie Pathologique
POMMIER.....	Clinique Obstétricale

Faisant Fonction d'AGREGE

Dr. NOURAY.....	Biochimie
BOISRAME R.....	Stomatologie
BOISRAME.M.....	Obstétrique
FRANCOIS.....	Dermatologie
Mme. PASTY.....	Cryptogamie

A MA MERE ,

Qu'elle veuille bien trouver ici
l'expression de ma filiale tendresse.

A MA FEMME ,

A MES AMIS ,

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX

A NOTRE PRESIDENT DE THESE ,

Monsieur le Professeur R. ARNAUD

Professeur de Bactériologie
Directeur du Laboratoire du CHU de Tours
Directeur du Centre Régional de
Transfusion

qui nous a fait
le très grand honneur de bien
vouloir juger ce modeste travail.

A Monsieur le Docteur A. DESJARDIN

Phtisiologue des Services Publics

qui m'a initié à la Phtisiologie
et à ses techniques,
qui m'a inspiré le sujet de ce travail
et qui m'a généreusement aidé à sa
réalisation.
Qu'il me soit permis de lui exprimer ici
l'expression de ma profonde et amicale
reconnaissance

Aux Médecins de l'Hôpital de VIERZON

que je remercie de leur enseignement.

Certains biologistes évoquent la possibilité de résistances croisées de Bacilles de Koch à certains médicaments. Celles-ci existent-elles entre les 3 antibiotiques antituberculeux: Streptomycine, Kanamycine, Viomycine, et cette résistance croisée est-elle à sens unique? Nous nous proposons de le vérifier dans cet ouvrage.

La réponse à cette question presente d'une part un intérêt purement scientifique, satisfaisant pour les chercheurs, et d'autre part, sur le plan pratique pour le thérapeute, elle apporte des éclaircissements à ses problèmes journaliers.

En effet, si la résistance du Bacille de Koch à la Viomycine entraine comme certains l'affirment une résistance à la Kanamycine qui elle-même donnerait une résistance à la Streptomycine, on ne pourra commencer le traitement par la Viomycine sinon nous entrainerions une résistance aux deux autres drogues. Il serait donc logique de débuter par l'emploi de la Streptomycine, sous réserve que les souches de Bacille de Koch des malades soient sensibles à celle-ci. En cas de résistance à la Streptomycine, nous devrions prendre la Kanamycine en premier lieu, en se réservant le bénéfice de la Viomycine.

Certains chirurgiens ont demandé de ne pas employer la Kanamycine dans le traitement médical, mais de lui réserver le rôle de couverture chirurgicale. Si la résistance croisée existe, il ne nous faudrait pas non plus employer la Viomycine pour garder à la couverture chirurgicale par la Kanamycine toute son efficacité.

Sur un autre plan, la Kanamycine jouit d'une mauvaise réputation auprès des malades à cause de la douleur au point d'injection, et auprès des médecins parce qu'elle entraîne parfois des cas de surdité d'apparition

brutale. On serait donc tenté d'utiliser la Kanamycine en dernier ressort; notre étude nous permettra de savoir si cette attitude est bonne, ou si l'on doit utiliser la Kanamycine après le traitement par la Streptomycine et avant celui par la Viomycine.

Les publications sur ce sujet sont peu nombreuses, et il semble que cette étude n'ait pas été très poussée. Nous nous proposons d'éclaircir cette question en utilisant notre experience personnelle:

- d'une part, étude de la sensibilité des souches microbiennes recueillies sur nos malades,

- d'autre part de vérifier si les quelques souches Strepto-et Kanamycinosensibles rendues artificiellement Kanamycino-résistantes par repiquage successif, sont devenues Strepto-résistantes.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques est pleine d'aléas si l'on n'utilise pas une méthode valable ayant fait ses preuves, et dont les conclusions sont en accord avec un barême préalablement établi sur une grande expérience.

Nous avons pu nous appuyer dans cette étude sur la méthode que nous a enseignée le Docteur Noël Rist, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et qu'il dénomme très justement: "méthode des proportions".

Un bref rappel préalable de cette méthode est indispensable car il faut assurer que ces conclusions sont dignes de foi; d'autre part, il semble profitable d'en exposer les principes car elle est encore beaucoup trop peu connue et peu utilisée malgré sa grande valeur. Ensuite nous verrons ce que nous a apporté notre expérience clinique et nos quelques expériences in-vitro.

METHODE DES PROPORTIONS

Certains Bacilles de Koch résistent aux antibiotiques spécifiques, c'est une des causes importantes des échecs de l'antibiothérapie. Ils sont nommés: "mutants-résistants". Il en apparait pratiquement toujours un certain nombre dans une colonie. Ils ont acquis leur résistance génétiquement par mutation, elle sera donc transmissible aux générations suivantes.

Cependant, fait capital, tel Bacille de Koch résistant à d'énormes concentrations d'un anti-biotique restera le plus souvent sensible à la concentration usuelle des autres antibiotiques mis en oeuvre.

La présence et la proportion des Bacilles de Koch résistants dans une lésion tuberculeuse peuvent se déceler grâce aux cultures sur un milieu de Loewenstein après ensemencement d'un nombre suffisant de Bacilles de Koch afin d'obtenir une étude statistiquement valable, et en incorporant à ce milieu des quantités convenables et croissantes de l'antibiotique étudié.

La quantité de Bacilles de Koch ensemencés sera déterminés par comptage sur les tubes témoins, et un rapport avec les Bacilles de Koch survivants sur les tubes contenant des antibiotiques pourra être effectué. Grâce à un barème judicieux nous pourrons savoir si la proportion des Bacilles de Koch résistants est excessive.

Deux points essentiels caractérisent cette technique:

- Le dénombrement des Bacilles de Koch ensemencés et des Bacilles de Koch résistants, d'où le rapport exact des Bacilles résistants à une concentration donnée d'antibiotiques, ce qui justifie le nom de méthode des proportions.

- L'établissement d'un barème fournissant une corrèspondance entre le laboratoire et la clinique. Pour établir ce barème on s'est basé sur deux confrontations.

I/ L'étude du comportement d'un grand nombre de souches virulentes vierges de tout contact préalable avec un antibiotique (H 37 Rv par exemple).

II/ L'étalonnage par confrontation avec le résultat clinique de souches prélevées sur des malades dont l'histoire de la maladie est connue, et dont on a observé l'évolution après un traitement tenant compte des conclusions de laboratoire.

REMARQUE :

Les concentrations utilisées pour les tests de sensibilité ne correspondent pas aux concentrations sanguines et probablement pas plus aux concentrations intra-lésionnelles. Nous n'en voulons pour preuve que la disparité entre les concentrations utilisées pour l'Isoniazide et le P.A.S. d'une part, le 13 - 14, la Kanamycine, la Viomycine et la Cyclomycine d'autre part.

Ajoutons toutefois que les concentrations utilisées avec le milieu de Loewenstein - Jensen, diffèrent des concentrations utilisées sur d'autres milieux solides ou liquides.

La détermination de ces concentrations n'est pas guidée par l'étude biologique in-vivo, mais par la confrontation des résultats de nos tests avec le comportement des souches vierges (H 37 Rv, Bacilles prélevés sur des lésions pulmonaires humaines.)

DETAILS PRATIQUES

- Afin d'obtenir des résultats valables, il est nécessaire d'interrompre le traitement anti-biotique (8 jours) avant tout prélèvement destiné au calcul de la résistance, ceci afin d'éviter de prélever une partie de Bacilles de Koch modifiés par la persistance de drogues au niveau des lésions.

- Il est nécessaire de prélever une quantité suffisante de Bacilles de Koch. Les crachats devront être homogénisés et subir l'action de la soude à l'étuve.

- Si l'examen direct a montré une densité de I Bacille de Koch pour 5 champs, l'expérience montre que le crachat homogénisé pourra être utilisé tel quel sans passer par une culture préalable dont l'intérêt n'est que d'obtenir un nombre de bacilles suffisant pour ensemencer les deux séries de tubes antibiotiques (1/10° ml. contenant environ (200) bacilles de Koch, nombre idéal pour effectuer un bon comptage des colonies).

- Chaque tube à essai contient 5 ml. de milieu de Loewenstein-Jensen, en couche oblique, soit 10 cm2 de surface ensemençable. Les antibiotiques sont incorporés en masse dans le milieu de culture.

- Le procédé de mise en culture est celui utilisé par tous les bactériologistes et n'offre pas d'autre particularité que celle de diluer la suspension mère de façon à ensemencer dans une série de tubes un nombre de microbes aussi proche que possible de 200, et dans une autre série de tubes, un nombre 10 fois supérieur.

En langage clair, les séries de tubes ensemencés à concentration faible et à concentration forte sont indispensables pour les contrôler l'une par l'autre, pour compter le nombre de colonies qui poussent et enfin pour avoir une étude portant sur un grand nombre de microbes, ce qui est indispensable à une connaissance statistique valable de la proportion entre microbes sensibles et résistants.

Il est nécessaire d'utiliser des concentrations d'antibiotiques très faibles et très fortes, afin d'avoir une idée précise du comportement des souches microbiennes vis à vis des antibiotiques. En outre, de petites erreurs de manipulation peuvent intervenir, et pour que l'on puisse les déceler il est utile que l'on ait recours à ces dilutions d'anti-biotiques faibles et fortes.

Nous avions pensé au début gagner du temps en lisant le résultat dès le 21e jour. L'expérience nous a montré qu'il faut attendre 30 jours, en règle général exceptionnellement plus longtemps (beaucoup de colonies ne se sont pas encore manifestées au 21e jour et les résultats ne sont donc pas valables avant 30 jours) .

Nous avons cru devoir insister sur ces quelques points de détail, laissant au lecteur qui voudrait aller plus avant le bénéfice d'un exposé très complet et très remarquable de Canetti, Rist et Grosset, cité en bibliographie.

COMMENTAIRES GENERAUX

Il s'avère que l'étude de la sensibilité se trouve pratiquement toujours vérifiée par la clinique. Les exceptions sont vraiment très rares sauf, nous le verrons, pour la Viomycine dont le barème nous parait un peu sévère, et pour la Cyclomycine dont l'étude n'existe pas dans le cadre de notre travail. Ceci n'infirme la valeur de la méthode qui va par tatonnements en s'améliorant peu à peu, et probablement les escep-tions dont nous parlons pourront être éliminées à l'avenir.

En effet, nous avons pu controler l'exactitude de nos conclu-sions, soit par l'efficacité ou l'inefficacité des médicaments utilisés avant, soit par l'efficacité ou l'inefficacité après le test de l'étude de la résistance chez nos malades en traitement.

En outre, il nous a été possible de refaire à plusieurs mois d'intervalle, voire une année, une nouvelle étude chez quelques malades. Les conclusions du laboratoire ont été parfaitement reproductibles, et parfois même, nous avons vu apparaitre la résistance à un antibiotique administré entre deux études de laboratoire. Nous en avons donc conclu légitimement que la méthode est exacte, précise et fidèle. Nous pouvons renvoyer le lecteur pour plus de détails à la thèse du Docteur Delvert soutenue à Paris en juillet 1963, dont l'objet concerne justement la validité de cette méthode des proportions selon notre expérience au sanatorium de Bel-Air.

Deux cas particuliers sont à noter :

- Les résistances d'emblée : ces résistances d'emblée, avant tout début de traitement d'un malade, se voient de moins en moins rarement et justifient absolument l'impérieuse nécessité de tester les microbes de tout nouveau malade.

- Inversement nous avons parfois affaire à des vieux malades traités inefficacement par antibiotiques, et pour lesquels il semble logique de penser que leurs bacilles sont devenus résistants à ces drogues apparemment inefficaces. Mais le laboratoire nous a montré parfois que les souches microbiennes étaient quand même restées sensibles aux médicaments utilisés. En cherchant l'explication nous avons conclu comme tous nos confrères phtysiologues que les médicaments en cause n'avaient pas donné de résultat, et n'avaient pas non plus entrainé de résistance parce que leur administration avait été défectueuse : un traitement trop bref pour décimer la population, des doses trop faibles pour une efficacité, des lésions trop protégées pour permettre le contact du médicament avec le bacille.

Cette méthode peut parfois préter à erreur dans la lecture des résultats. Il se peut qu'a telle concentration, nous ayons l'impression de dépasser les limites de notre barème, ce qui nous a amenés à nuancer nos résultats. Il se peut qu'à telle concentration, nous ayons l'impression de dépasser les limites de notre barème, ce qui nous a amenés à nuancer nos résultats par rapport au barême du Docteur Rist. Nous allons en parler dans le chapitre suivant.

UTILISATION DU BAREME

En se reportant au barême ci-joint, le lecteur verra que nous avons trois séries de proportions qui correspondent, l'une à la limite supérieure de ce que l'on peut admettre pour une souche normale, la deuxième correspondant à une souche qui se comporte d'une façon certainement normale vis à vis des antibiotiques, et la troisième indiquant la limite à partir de laquelle il n'est plus possible de compter sur une action des médicaments. Les difficultés de lecture se retrouvent assez dans la pratique, les résultats concrets ne concordent pas toujours de façon idéale avec ces trois séries de proportions, la cause en est sans aucun doute quelquefois dans les manipulations. Il faut se garder d'une appréciation trop rigide et considérer que l'ensemencement de l'un des tubes peut avoir été un peu lourd, ou que l'homogénéisation du liquide contenant les microbes ait pu être défectueuse dans le ballonnet à billes.

D'autre part le barême correspond à une approche de la réalité, mais celle-ci n'est pas toujours réalisée dans les faits, et il est parfois très difficile de conclure avec certitude qu'une souche est normale, anormale ou gravement anormale, c'est-à-dire résistante. La sanction de nos conclusions d'une étude de résistances est que le médicament pourra être utilisé aux doses habituelles, ou à des doses plus fortes, ou devra être abandonné. Les conséquences de ces conclusions sont graves pour le malade, et notre longue pratique de la méthode d'études des résistances nous a amené a être de plus en plus nuancé dans nos conclusions, ainsi bien sûr que dans la tactique thérapeutique qui en découle ; c'est pourquoi nous avons adopté le langage suivant :

toutes les souches dans lesquelles nous découvrons une proportion de mutants- résistants inférieure à notre première série, seront notées normales, celles qui se trouvent très voisines de celles-ci seront encore considérées comme normales, mais au fur et à mesure que nous approcherons de la deuxième série de proportions, nous parlerons d'une souche "anormale probable", celles qui seront vraiment très voisines de la deuxième série de proportions seront appelées "surement anormales" et celles qui s'en éloigneront, s'approchant de la troisième série, porteront l'étiquette de "gravement anormales".

Cette façon de faire peut paraître byzantine et injustifiée, elle nous est apparue valable, car dans les cas litigieux nous pouvons nous trouver devant un malade dont la population bactérienne n'est normale que pour l'un des antibiotiques, anormale probable pour deux autres, sûrement anormale pour un troisième et gravement anormale pour les derniers. Nous avons donc un petit espoir de le guérir par antibiothérapie, soit de couvrir un acte chirurgical, soit encore de juguler une poussée évolutive en utilisant des médicaments où nous avons conclu : souche normale, souche anormale probable. Si nous avions été moins nuancés, nous aurions peut-être pu classer les souches anormales probables comme résistantes aux antibiotiques, et par la même, le malade n'aurait pas pu bénéficier de ces deux médicaments, dont la valeur est peut-être très faible, mais non négligeable dans l'exemple que nous avons choisi.

Peut-être avons-nous compliqué les choses en apparence, nous sommes actuellement convaincus du contraire.

Nous admettons volontiers que cet exposé peut paraitre difficile à suivre, mais comme dans toute technique, les débuts sont un peu ardus et au fur et à mesure que l'on en acquiert l'usage, elle se simplifie et l'on en exige de plus en plus de renseignements.

Nous ajouterons qu'il est bien évident que les meilleurs médicaments antituberculeux sont ceux auxquels les souches sont sensibles, mais le choix ne doit point se faire uniquement sur ce barême, car les drogues examinées ont leur toxicité propre, et une rapidité d'action, une efficacité clinique qui ne sont pas superposables.

Ainsi, à notre sens les antibiotiques majeurs sont la Streptomycine, l'Isoniazide, le Trécator et la Kanamycine, alors que légèrement inférieurs aux précédents sont le P.A.S., la Cyclosérine et la Viomycine.

Nous prions le lecteur d'excuser la complexité de ce que nous venons de dire, mais s'il était besoin de la justifier, nous pourrions citer des succès inespérés.

Cette longue introduction à notre étude des résistances croisées nous a paru indispensable à faire, parce que la méthode des proportions mérite d'être connue en raison des bénéfices qu'elle apporte à ses usagers, et d'autre part à cause du langage que nous adoptons pour l'étude plus particulière des résistances croisées que nous allons aborder.

	0 à 4	40/1000	–	–
	0	0,2/1000	1%	–
	0	–	0,2%	25%
	0	–	–	–
	0	–	–	–
000	0 à 20	200/1000	–	–
?	0 à 1	10/1000	50%	–
	0	0,1/1000	1%	5%
	0	0	–	–
000	0 à 20	200/1000	–	–
.0	0	4/1000	10%	–
	0	0,4/1000	1%	5%
	0	0,4/1000	–	–
0000	30 à 100	1000/1000	–	–
,000	0 à 30	300/1000	100%	–
000	0 à 10 n	100/1000	–	50%
00	0 à 2	20/1000	10%	–
0	0	0,1/1000	–	–
000	0 à 20	200/1000	50%	100%
00	0 à 2	20/1000	10%	20%
0	0	2/1000	–	–
	0	0,01/1000	–	–
0000	30 à 100 Ep	1000/1000	–	–
000	0 à 20 n	200/1000	100%	–
00	0 à 2	20/1000	10%	50%
00	0 à 1	10/1000	–	–
	0 à 0	0,4/1000	–	–
0000	10 à 100	1000/1000	–	–
,000	0 à 30 p	300/1000	–	?
500 p	0 à 20 tp	200/1000	50%	
	0	0	–	
		AT	SA GA	TGA

COMMENTAIRES DES RESULTATS

Il ne semble pas que l'on puisse valablement chercher dans la clinique une explication aux résistances croisées. Nous pensons qu'il serait intéressant de vérifier si cette résistance croisée correspond à la présence d'enzymes bactériens. On a, en effet, essayé déjà avec plus ou moins de succès d'expliquer la résistance à l'I.N.H., la vivacité et la virulence des Bacilles de Koch, à l'aide de l'étude des catalases, des peroxydases et de quelques autres enzymes ; malheureusement ce travail de recherche n'est pas dans nos possibilités et nous le regrettons vivement, car peut-être nous aurait-il ouvert des horizons.

On ne peut pas expliquer les anomalies de résistances croisées par une variation des antibiotiques utilisés, ni par la technique même de nos tests. Cette technique a toujours été la même, et les produits utilisés n'ont subi aucune variation. La seule différence est qu'au début nous avons déposé en surface des antibiotiques sur le milieu de culture, et que depuis plus de deux ans, nous fabriquons notre milieu et incorporons d'emblée des antibiotiques. Il ne semble pas que cette petite modification puisse intervenir, elle n'a jamais apporté de perturbations importantes dans nos résultats. En effet, les quelques tests reproduits après le changement de préparation du milieu de culture nous ont donné des résultats superposables à ceux effectués avec les antibiotiques disposés en surface.

On pourra imaginer que nos conclusions après dépouillement de nos observations cliniques ont pu être faussées par la contami-

nation inter-humaine sanatoriale apportant des bacilles résistants chez un sujet n'ayant jamais reçu telle drogue.

Nous pensons que cette objection n'est pas recevable parce qu'il faudrait d'abord démontrer la réalité d'une semblable contagion, et que, raisonnablement, celle-ci apparait fort surprenante à priori. En effet les sujets que nous avons testé émettaient à partir de leurs poumons des quantités considérables de bacilles, leurs lésions contenaient donc des populations extrêmement nombreuses. On imagine alors mal que le petit nombre de Bacilles de Koch émis dans le voisinage de ces malades et recueillis par eux ait pû coloniser de telles lésions déjà si surchargées en bacilles. De tels Bacilles de Koch résistants, même s'ils parvenaient aux lésions, ne pourraient en constituer qu'une minorité tout à fait infime. Du reste avant l'ère des antibiotiques la contagion en milieu sanatorial a pû être discutée mais jamais prouvée, du moins chez les sujets bacillifères. On peut donc semble-t-il, ne pas retenir une telle cause d'erreurs entachant nos observations.

Nous avons classé dans le tableau suivant nos malades selon le comportement des souches prélevées vis à vis des trois antibiotiques que nous étudierons.

En souche normale : N.

anormale probable : A.P.

sûrement anormale : S.A.

gravement anormale : G.A.

Dans un deuxième tableau, nous avons repris toutes nos observations en les sériant de façon à dénombrer les différentes éventualités de comportement des souches bactériennes vis à vis des trois antibiotiques en question.

Dans la partie gauche du tableau, nous avons indiqué en regard de chaque éventualité, les résultats ne permettant pas de conclusion quand ils étaient imputables peut-être à des erreurs de manipulation, ou à des appréciations de résultats. Nous avons également indiqué aux endroits correspondants les observations qui n'entrainaient aucune discussion au sujet du problème qui nous intéresse.

Enfin, dans un dernier tableau, en regard du précédent, nous avons indiqué les observations pouvant amener à infirmer ou à confirmer l'hypothèse d'une résistance induite d'une drogue à l'autre.

Une colonne supplémentaire recueille le nombre des observations n'ayant aucune valeur pour notre étude. A l'appui de ce tableau nous avons donné l'essentiel de ce qui était à retenir de chacune des observations pouvant entrainer une discussion.

VIOMYCINE	KANAMYCINE	STREPTOMYCINE			
		N	AP	SA	GA
51 N	49 N	5	2	1	31
	2 GA (30 - 18)				2
11 AP	9 N	4	1		4
	1 AP				1
	1 GA (81)				1
7 SA	4 N (52 - 63 - 64 - 85)				4
	2 AP		1		1
	1 GA		1		
18 GA	6 N (53-15-17-24-26-41)				6
	2 AP				2
	4 SA (72-84-75-76)		1		3
	6 GA (25-31-35-79-86-87)		1		

CONFIRMANT istance croisée à sens unique	INFIRMANT la résistance croisée à sens unique	INDETERMINE
		49 observations
os. n° 18		1 bos. n° 30
		9 observations
		1 observation
obs. n° 81		
	4 obs. n° 52-63-64-85	
		2 observations
		1 observation
	6 obs. n° 41-15-24-26-53-17	
		2 observations
		4 observations

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Strepto	N	TGA	AP	TGA	N	N	AP	N	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA	N	N	TGA	TGA	TGA	TGA	SA
Kana	N	N	N	N	N	N	AP	N	AP	N	N	N	N	N	N	N	P	TGA	N	N	N	N
Vio	N	N	N	N	N	N	SA	N	SA	N	AP	N	N	AP	TGA	AP	TGA	N	N	N	P	N

	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
rep to	N	TGA	TGA	TGA	TGA	AP	GA	TGA	TGA	TGA	TGA	N	AP	AP	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA		TGA	TGA
na	N	N	TGA	N	AP	N	N	GA	GA	N	N	N	TGA	TGA	AP	N	N	N	N		N	N

epto	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA	N	TGA	TGA	N	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA	N	N	N	N	N	N	
na	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	AP	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
io	N	N	N	AP	N	N	AP	SA	TGA	N	N	TGA	N	N	N	N	AP		SA	SA	N	N
	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88
epto	TGA	N	N	N	N	AP	N	N	TGA	TGA	N	AP	TGA	TGA	TGA	N	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA	TGA
na	N	N	N	N	N	SA	N	N	SA	SA	N	N	TGA	N	GA	N	N	S_	N	TGA	TGA	N
io	AP	N	N	N	N	TGA	N	N	TGA	TGA	AP	AP	TGA	N	AP	N	N	TGA	SA	TGA	TGA	N

ETUDE DES CAS PARTICULIERS

N. à Viomycine et G.A. à Kanamycine . (deux cas)

Monsieur Des... (30): résistance à la Kanamycine apparue entre deux tests (Mai et Septembre), car la kanamycine avait été administrée en l'absence du résultat du premier test, en association avec du Trécator qui s'est révélé inutilisable (G.A.). Chez ce malade comme chez beaucoup d'autres, la valeur du test des proportions est parfaitement confirmée et en même temps une nouvelle fois démontrée l'erreur de soigner un malade sans avoir l'appui du test.

Monsieur Za... (18): il y a là une anomalie évidente puisqu'il n'avait reçu au moment du prélèvement pour résistance, que 9 gr. de Kanamycine (9 jours à 1 gr. par jour). On lui avait administré par contre 175 gr. de Viomycine, cliniquement inefficace, mais n'ayant pas entraîné de résistance de laboratoire à cette drogue. L'absence de résistance à la Viomycine peut s'expliquer par l'insuffisance des doses vis-à-vis de l'étendue énorme des lésions cavitaires. Doit-on penser que le laboratoire s'est trompé pour la Viomycine? ce n'est nullement démontré, seule pourrait le suggérer la résistance à la Kanamycine, dans la mesure où on accepte la résistance croisée à sens unique.

A.P. à la Viomycine et G.A. à la Kanamycine. (Un cas)

Monsieur Da... (81) avait reçu probablement de la Viomycine, mais en quantité indéterminable durant un séjour précédent dans un autre sanatorium. Il se pourrait donc qu'il s'agisse ici d'une résistance à la Kanamycine induite par une résistance à la Viomycine.

S.A. à la Viomycine et N. à la Kanamycine (Quatre cas)

Monsieur Thu...(85) à son entrée n'avait eu que 11 gr. de Kanamycine et pas de Viomycine. Il devrait donc être sensible aux 2 drogues. Par la suite il a reçu Kanamycine et Viomycine sans efficacité sur les bacilloscopies; par contre la résistance à la Viomycine a augmenté, et est apparue celle à la Kanamycine. Doit-on penser pour ce cas que notre barème est trop sévère pour le premier test à la Viomycine?

Monsieur Thé... (52) le malade n'ayant jamais reçu ni Viomycine ni Kanamycine, on peut, comme pour le précédent, penser à un excès de sévérité de notre barème.

Monsieur De...(63) 11-4-62, avait reçu beaucoup de Streptomycine, mais ni Viomycine, ni Kanamycine. Il peut donc s'agir encore là d'un barème trop sévère pour la Viomycine.

Monsieur De...(64) 10-11-63, le deuxième test n'objective pas de montrer de la résistance à la kanamycine, dont il avait reçu 50 gr.. La chronicité de sa maladie, malgré tous les traitements, est probablement due à une barrière scléreuse importante entre les lesions et l'irrigation sanguine véhiculant la Kanamycine, ce qui peut vraisemblablement expliquer l'inéfficacité de celle-ci et en même temps l'absence de montée de la résistance.

G.A. à la Viomycine et N. à la Kanamycine. (Cinq cas)

Monsieur La... (53) Le sujet ayant eu beaucoup de Streptomycine et de Viomycine a pu développer une résistance à ces drogues qui n'ont pas été employées selon la règle actuellement en vigueur, c'est à dire en association trop faible soit pour l'attaque, soit pour ce que l'on appelle en " en relais ". Il a donc ainsi pu développer une résistance

à ces deux médicaments. Il n'avait d'autre part reçu qu' un mois de Kanamycine, ce qui peut-être parfois suffisant pour développer une résistance à celle-ci, mais ne l'a pas été dans le cas présent. Il ne s'agit donc pas ici de résistance croisée à sens unique.

Monsieur Cho... (26) Ce malade semble n'avoir jamais reçu de Kanamycine ni de Viomycine, il pourrait donc s'agir d'une erreur d'un sujet ayant reçu à son insu et à la nôtre de la Viomycine, car il était malade depuis de très nombreuses années et fut soigné dans de nombreux services hospitaliers.

Il pourrait s'agir aussi d'une sévérité trop grande de nos barèmes à la Viomycine. Quoiqu'il en soit, il ne s'agit sûrement pas chez lui d'une résistance croisée à sens unique.

Monsieur Ma... (24) même remarque que pour le précédent.

C.A. à la Viomycine et S.A. à la kanamycine (Quatre cas)

Monsieur Gui... (84) avait reçu avant le test 600 gr. de Streptomycine, 50 gr. de Kanamycine et 9 gr. de Viomycine. Nous retrouvons là peut-être une sévérité trop grande du barème pour la Viomycine. La résistance à la Kanamycine n'en est pas moins parfaitement expliquée et nullement attribuable à une résistance croisée à sens unique.

Monsieur Cle... (76) n'avait reçu ni Kanamycine, ni Viomycine. Il semble difficile d'expliquer la résistance à ces deux antibiotiques.

Monsieur Ko... (72) n'avait reçu ni Kanamycine, ni Viomycine: même remarque que pour le précédent.

Monsieur De...(75); cas identique à Monsieur Cle... et Ko...

C.A. à Viomycine et Kanamycine (six cas)

Monsieur Naz... (35) Ce n'est pas par interférence que ces souches bacillaires sont résistantes, mais parce qu'il avait reçu Viomycine et Kanamycine en abondance, sans autre association et pour les lésions extrêmement fournies en population microbienne (caverne pulmonaire largement perforée, pleurésie purulente étendue). Ceci illustre l'importance de l'association triple, quadruple, voir quintuple, dans les lésions aussi riches en bacilles.

Monsieur Thu... (86) confère S.A. à Viomycine et N. à Kanamycine.

Monsieur Tav... (79) avait reçu beaucoup de Streptomycine et de Kanamycine et probablement 40 gr. de Viomycine. Toutes les résistances observées peuvent trouver une explication à la lecture de son observation.

Monsieur Tir...(25) avait reçu beaucoup de Viomycine, mais p de Kanamycine. Il pourrait donc entrer dans la série des résistances croi sées à sens unique.

Monsieur Le... (87) Le sujet n'avait reçu au moment du test ni Viomycine, ni Kanamycine. Aucune explication à la résistance à ces deux antibiotiques.

Monsieur Le... (31) n'avait reçu ni Kanamycine, ni Viomycine au moment ou le test a été réalisé. Nous nous retrouvons peut-être devant un problème de barème. Nous ne pouvons garder l'hypothèse d'une résistance inverse de celle qui fait l'objet de notre thèse, puisque nous avons trouvé tellement de malades dont la strepto-résistance n'a entrainé aucune résistance à la Kanamycine ou à la iomycine. Il est donc ici impossible de conclure.

CONCLUSIONS DE L'ETUDE CLINIQUE

Nous avons donc seulement 3 observations pouvant confirmer l'hypothèse d'une résistance induite de la Viomycine à la Kanamycine et à la Streptomycine. Nous avons par contre 10 observations s'inscrivant en faux contre une telle hypothèse et 74 observations ne permettant aucune conclusion.

Les chiffres que nous apportons nous semblent suffisamment clairs pour éliminer l'hypothèse d'une résistance croisée à sens unique. On pourra évidemment nous objecter qu'il s'agit d'une série beaucoup trop courte pour conclure statistiquement, mais à notre sens la statistique n'a rien à voir ici. Car si la Viomycine devait entrainer une résistance à la Kanamycine, nous l'aurions observé d'une manière constante. ce qui est loin d'être le cas. On peut donc conclure que cette résistance n'est absolument pas la règle et qu'on ne doit pas en faire cas.

Les auteurs qui ont parlé de résistance croisée ont à notre sens eu tort, si l'on veut bien admettre la valeur de notre travail.

Si par la question de savoir pourquoi des auteurs ont pu commettre une telle erreur, la réponse est probablement dans le fait que les tests de résistance utilisés dans le monde sont d'une extraordinaire diversité. Le Docteur Rist, qui a fait une très grosse enquête, avec le Docteur Crofton notamment, sur ce point, ne cesse d'attirer l'attention sur ce grave problème ; il n'y a pas d'homogénéité même à l'intérieur d'une nation. Prenons simplement pour exemple que nous avons vu des publications

où la résistance à la Streptomycine était calculée sur une concentration de 100 gammas ; comment dès lors comparer ces méthodes si différentes ?

Nous avons voulu ne pas nous en tenir à la simple observation clinique et nous avons essayé, pour malheureusement un trop petit nombre de cas (en raison des difficultés techniques), d'acclimater des souches strepto et kanamycino- sensibles au contact avec la Kanamycine par repiquages successifs. Nous avons obtenu des kanamycino- résistances importantes, indubitables, et nous avons testé la sensibilité de ces souches à la Streptomycine.

Cette partie de notre travail est destinée à suppléer à l'insuffisance de notre expérimentation clinique. En effet, toutes nos résistances à la Kanamycine ont une résistance à la Streptomycine. Cette strepto-résistance est due au fait que tous nos malades avaient eu un traitement streptomycinique ayant entraîné une strepto-résistance. Il nous a donc été possible de vérifier la résistance à sens unique, objet de cette étude, entre Kanamycine et Streptomycine. Les résultats sont mentionnés ci-après :

RESISTANCE CROISEE A SENS UNIQUE ENTRE STREPTOMYCINE ET KANAMYCINE

Nous avons voulu chercher s'il existait une résistance croisée à sens unique entre la Streptomycine et la Kanamycine. Ce travail n'a pas été facile à mener à partir de notre matériel de Sana, car nous avions trop de malades dont les souches bactériennes étaient résistantes à la Streptomycine, lorsqu'ils sont entrés dans l'établissement. C'est pour cette raison que nous n'avons pû entreprendre cette étude que sur deux malades. Nous n'avons en effet songé à ce travail que depuis peu. Nous avons ajouté à ces deux cas l'étude sur deux souches Trudeau pour essayer d'étoffer notre expérience ; d'autres souches bactériennes sont actuellement étudiées. Pour cette partie de notre travail, il nous a fallu choisir des souches sensibles à la Streptomycine et à la Kanamycine, que nous avons repiquées successivement sur des milieux de plus en plus riches en kanamycine. Une fois obtenues des souches très gravement anormales vis à vis de la Kanamycine, nous avons testé leur comportement vis à vis de la Streptomycine.

Il faut beaucoup de temps pour obtenir ainsi un nombre suffisant de bacilles kanamycino-résistants, ce qui explique, pourquoi notre expérience soit limitée à quatre études.

Nous avons par deux fois testé une souche Trudeau, obtenu des résistances complètes à 100 %, avec 20 et 30 gammas de Kanamycine et constaté ensuite que ces souches étaient normales vis à vis de la Streptomycine, dans les 2 études réalisées.

Les bacilles de 2 malades ont été en outre utilisés :

- Pour M. Bil.... la population bactérienne avait un comportement normal vis à vis de la Streptomycine et de la Kanamycine. Par repiquages successifs, une résistance complète à 30 gammas de Kanamycine a été obtenue (pousse égale à la pousse sur le tube sans Kanamycine). Ensuite le test de la sensibilité à la Streptomycine.

- Pour M. Bar.... le même procédé a été employé à partir d'une population sensible à la Streptomycine et à la Kanamycine. Une pousse égale au témoin est apparue sur les tubes à 30 gammas de Kanamycine par ml. de Loewenstein-Jensen, et la sensibilité à la Streptomycine a alors été testée. Une résistance certaine à la Streptomycine a été obtenue. Nous avons en effet, à partir de 830 colonies, une pousse égale au témoin sur les tubes à 1 et 2 gammas de Streptomycine, et 50 colonies sur le tube à 4 gammas. Ce résultat est confirmé par un ensemencement beaucoup plus riche de 83 000 bacilles, puisqu'il y a eu autant de bacilles sur les tubes à 1 et 2 gammas et 500 bacilles sur les tubes à 4 gammas.

Nous croyons devoir ajouter que cette différence de comportement des souches de ces deux malades ne peut-être expliquée par d'autres résistances croisées éventuelles, puisqu'au départ elles étaient superposables quant à leur sensibilité à tous les autres antibiotiques.

Il nous est impossible de conclure avec certitude étant donné que l'un de nos sujets a vu se constituer une résistance grave à la Streptomycine. Nous pensons poursuivre cette étude, malheureusement elle demande un très long délai et nous ne pourrons en tirer de conclusions avant très longtemps. Nous prions nos lecteurs de bien vouloir nous en excuser.

Il est tout de même curieux de considérer que des auteurs, qui n'ont pu manquer de se pencher sur ce problème, n'aient pas signalé de résistances croisées à sens unique. Il semble que nous devrions selon les auteurs laisser la question en suspens jusqu'à plus ample informé, puisque nous nous trouvons devant une discordance de résultats. Jusqu'à présent, en effet, nous n'avons retrouvé que dans des publications japonaises la notion de cette résistance croisée.

Sur le plan pratique nous pensons, sans pouvoir dicter de règles valables, qu'il est prudent devant cette incertitude d'employer la Streptomycine avant la Kanamycine.

CONCLUSIONS GENERALES

Certains auteurs ayant suggéré l'existence d'une résistance croisée à sens unique, entre Streptomycine, Kanamycine et Viomycine, telle que la résistance à la Kanamycine entrainerait une résistance à la Streptomycine, et qu'une résistance à la Viomycine en entrainerait une à la Kanamycine, il nous est apparu essentiel de vérifier cette affirmation. Dans ce but nous avons confronté nos études sur la résistance du Bacille de la tuberculose à ces drogues.

Nous pouvons conclure que cette résistance croisée n'est nullement obligatoire entre Viomycine et Kanamycine. Sur 87 études, 74 sans valeur, 10 s'inscrivent en faux contre une résistance croisée, qui n'a été observée que dans trois cas.

Quant à la résistance croisée entre Kanamycine et Streptomycine notre expérience ne nous permet pas de conclure, puisque nous n'avons que 3 cas infirmant et un cas confirmant cette hypothèse. Nous nous proposons de poursuivre cette étude.

Nous insistons longuement sur la nécessité d'une méthode valable pour tester le comportement des souches bactériennes vis à vis des antibiotiques.

Notre expérience nous permet d'affirmer que la méthode des proportions, dont Noël Rist est l'un des promoteurs, est parfaitement adaptée à cette étude.

L'intérêt de ce travail est évident. En effet, si une telle résistance croisée existait, on serait lourdement fautif en utilisant les

3 antibiotiques en question, dans un ordre chronologique autre que celui utilisant en premier lieu la Streptomycine, ensuite la Kanamycine, et enfin la Viomycine. Notre étude ne nous permet pas de conclure au sujet d'une résistance croisée entre Streptomycine et Viomycine, mais elle semble réduire de beaucoup l'importance d'une résistance croisée à sens unique entre Viomycine et Kanamycine. Par conséquent, étant donné les inconvénients graves de la Kanamycine pour l'audition, nous pensons qu'il n'est pas interdit d'utiliser la Viomycine sans avoir épuisé au préalable la Kanamycine . Il semble toutefois raisonnable de commencer un traitement par la Streptomycine, puisque dans l'état actuel de notre expérience nous ne pouvons prétendre qu'une résistance croisée n'existe pas entre Streptomycine et Kanamycine.

Il se peut que l'inhomogénéité de nos résultats puisse trouver dans l'avenir une explication qu'il faudrait peut-être rechercher en étudiant la modification de la teneur en enzymes des Bacilles de Koch, il s'agit seulement là d'une hypothèse de travail que nous n'avons pas été en mesure d'utiliser.

- BIBLIOGRAPHIE -

- Mesure de la sensibilité du Bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions.

Canetti-Rist-Grosset " Revue de la Tuberculose et de Pneumologie " Tome 27, 1963.

- Notions nouvelles sur la résistance aux médications antituberculeuses

" La Revue du Praticien 1957 " Tome 7-n°3, p. 304. Rist N.

- La Résistance des bacilles tuberculeux aux médicaments dans les hopitaux et sanatoriums.

" Bulletin de l'union internationale contre la tuberculose " 1960, p. 30. Rist-Crofton.

- Colloque sur les médications antituberculeuses: Tests d'activité biologique, association, résistance.

Journée de Biologie Médicale (Société Française de Biologie Médicale. Paris. Novembre 1959).

- La prévention de la résistance des bacilles au cours du traitement des tuberculeux.

Comité de défense contre la tuberculose. " Revue du Praticien " 21 avril 1963.

- Meilleurs régimes chimiothérapeutiques chez les malades déjà traités dont les bacilles sont résistants aux antibacillaires majeurs.

Docteur B.W. Tucker U.S.A. 17ème conférence internationale de la tuberculose.

- Essai de traitement chimiothérapique de 103 tuberculeux pulmonaires tous résistants à un ou plusieurs antibiotiques dans un pays à forte endémie tuberculeuse.

(Chicon, Hetrick, Le Hir, Mercier, Monoz, Irunberry, Neel, Rist, Vincent) " Revue de la tuberculose " Tome 26-n°7-8. 1962.

- Observation sur la diffusion de la résistance aux antibiotiques et sur le pouvoir pathogène expérimental de 89 souches de M. Tuberculosis isolés dans la région de Bologne.

Golfiéri 1151 - " Revue de la tuberculose " 1962.

- Résistance primitive en tuberculose en tuberculose, (Le Poumon et le Coeur) 1962, Kreis.

- Données actuelles sur l'évaluation de la résistance du bacille de la tuberculose aux antibiotiques spécifiques.

Coletsus (Le Poumon et le Coeur) n°2, 1963.

- Traitement des tuberculeux pulmonaires aux bacilles résistants aux médicaments antituberculeux majeurs.

" Revue du Praticien " 1961, Tomme II. E. Bernard, L. Israel.

- Fréquence et évolution des tuberculoses à bacilles initialement résistants aux antibacillaires majeurs.

" Revue de Tuberculose et de Pneumologie " 1961, 25, n°2-3

Rocher.G., Vialatte.

- Tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants chez des malades non encore traités.

" Revue de Tuberculose et de Pneumologie " 1960, 24, n° 7-8

Thibier, Canetti, Lepeuple, Grosset, Vivier.

- Méthode directe de la résistance du Mycobacterium Tuberculosis aux antibiotiques.

" Presse Médicale " 1952, n°59-82, Coletsus.

- Etude de la résistance d'emblée du bacille de Koch aux bactériostatiques chez 146 malades nouvellement dépistés dans un centre de triage parisien. (Nécessité d'une technique standard).

" Revue de Tuberculose et de Pneumologie " Tome 26, n°4, avril 1962.

- Nouvelles études sur la résistance croisée duMycobactérium Tuberculosis et particulièrement la résistance à la Streptomycine, la Kanamycine, et la Viomycine.

Americ., Rev., Resp. Disl 85- Mars 1962

Tsukamura, Yamamoto, Hayashin, Noday et Torii.

- Essai sur les associations de Tuberculostatiques: administration simultanée de Streptomycine et de Kanamycine.

Mischio Tsukamura " The journal of antubiotics " mars 1962 n° 2, Volume 15.

- Chimical studies on the emergence of Kanamycine resistant tubercle bacilli in tuberculous patients. Kekkaku. 34 (9) Septembre 1959.

-:-:-:-:-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse,

Professeur R. ARNAUD.

VU, Le Doyen de la Faculté

de Médecine de TOURS,

Professeur E. ARON.

VU, et PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de L'Académie d'Orléans,

G. ANTOINE.